

12657/2019/01-02-03-04

12658/2019/01-02-03-04

12659/2019/01-02-03-04

12660/2019/01-02-03-04

12661/2019/01-02-03-04

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate
Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate
Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate
Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate
Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate
Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 10,395 mg, amlodipină 5 mg echivalent cu amlodipină besilat 6,934 mg și perindopril terț-butilamină 4 mg echivalent cu perindopril 3,338 mg.

Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 10,395 mg, amlodipină 5 mg echivalent cu amlodipină besilat 6,934 mg și perindopril terț-butilamină 8 mg echivalent cu perindopril 6,676 mg.

Roxampex 10 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 10 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 10,395 mg, amlodipină 10 mg echivalent cu amlodipină besilat 13,870 mg și perindopril terț-butilamină 8 mg echivalent cu perindopril 6,676 mg.

Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 20,79 mg, amlodipină 5 mg echivalent cu amlodipină besilat 6,934 mg și perindopril terț-butilamină 4 mg echivalent cu perindopril 3,338 mg.

Roxampex 20 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 20,79 mg, amlodipină 5 mg echivalent cu amlodipină besilat 6,934 mg și perindopril terț-butilamină 8 mg echivalent cu perindopril 6,676 mg.

Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține rosuvastatină 20 mg echivalent cu rosuvastatină calcică 20,79 mg, amlodipină 10 mg echivalent cu amlodipină besilat 13,870 mg și perindopril terț-butilamină 8 mg echivalent cu perindopril 6,676 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

10 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare aproape roz, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR1” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 8,5 mm).

10 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare brun-rozaliu pal, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR2” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 8,5 mm).

10 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare brun-gălbui, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR3” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 11 mm).

20 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz-portocaliu deschis, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR4” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 11 mm).

20 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galben deschis, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR5” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 11 mm).

20 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu “PAR6” pe una dintre fețe (diametrul: aproximativ 11 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Roxampex este indicat ca terapie de substituție la pacienții adulți a căror afecțiune este deja controlată cu rosuvastatină, perindopril și almodipină, administrate separat, sub formă de rosuvastatină, ca monocomponentă, și perindopril și almodipină, sub formă de combinație în doză fixă, în doze similare, în tratamentul hipertensiunii arteriale și a uneia dintre următoarele afecțiuni concomitente:

- hipercolesterolemie primară (tip IIa, incluzând hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), în asociere cu regimul alimentar, atunci când răspunsul la regim alimentar și la alte metode non-farmacologice (de exemplu exerciții fizice, scădere ponderală) este inadecvat;
- hipercolesterolemie familială homozigotă, în asociere cu regimul alimentar și alte tratamente hipolipemiante (de exemplu afereza LDL) sau dacă astfel de tratamente nu sunt adecvate

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Roxampex este de un comprimat pe zi, în doză unică, administrat de preferat dimineața și înainte de masă.

Combinația în doză fixă nu este indicată ca terapie de inițiere.

Înainte de trecerea la Roxampex, afecțiunea pacienților trebuie să fie deja controlată cu doze stabile de monocomponente administrate concomitent la momentul comutării.

Dacă este necesară o schimbare a dozei oricărei substanțe active din combinația în doză fixă, din oricare cauză, (de exemplu, boală asociată nou diagnosticată, modificarea stării pacientului sau din cauza interacțiunii medicamentoase), componentele individuale trebuie din nou utilizate pentru a determina doza.

Vârstnici

La vârstnici, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Vârstnicii pot fi tratați după evaluarea funcției renale și a răspunsului tensiunii arteriale.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml / min), tratamentul este contraindicat.

Roxampex nu este adecvat pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei \geq 30 și $<$ 60 ml/min). La acești pacienți, se recomandă o creștere treptată individuală a dozei cu monocomponente.

La pacienții cu clearance al creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min, nu este necesară modificarea dozei.

Urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmaticice ale creatininei și potasiului.

Insuficiență hepatică

În insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat. Roxampex este contraindicat la pacienții cu o afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară modificarea dozei.

Nu a fost înregistrată o creștere a expunerii sistemice la rosuvastatină la pacienții cu scor Child-Pugh de 7 sau mai mic. Cu toate acestea, a fost observată o expunere sistemică crescută la pacienții cu scor Child-Pugh de 8 și 9 (vezi pct. 5.2). La acești pacienți trebuie evaluată funcția renală (vezi pct. 4.4). Nu există experiență clinică la pacienții cu scor Child-Pugh peste 9.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au arătat expuneri sistemice crescute pentru rosuvastatină la subiecții asiatici, în comparație cu caucazienii (vezi pct. 4.3, 4.4 și pct. 5.2).

Polimorfisme genetice

Polimorfismele genetice specifice sunt cunoscute că pot conduce la o creștere a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții cunoscuți ca având astfel de tipuri specifice de polimorfisme, se recomandă o doză zilnică minimă de rosuvastatină.

Terapie concomitentă

Rosuvastatina este un substrat al mai multor proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rhabdomioliză) este crescut în cazul în care rosuvastatina este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a rosuvastatinei din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu, ciclosporina și anumiți inhibitori de protează ce includ combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și/sau tipranavir; vezi pct. 4.4 și 4.5). Ori de câte ori este posibil, trebuie să fie luată în considerare administrarea unor medicamente alternative și, dacă este necesar, întreruperea temporară a tratamentului cu rosuvastatină. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatină este inevitabilă, trebuie să se analizeze cu atenție beneficiile și riscurile tratamentului concomitent și ajustarea dozei de rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți

Roxampex nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece eficacitatea și tolerabilitatea Roxampex nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la oricare alt inhibitor al ECA, la derivații de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență hepatică severă. Afecțiuni hepatice active, inclusiv creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor serice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor serice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN).
- Insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min).
- Miopatie.
- Tratament concomitent cu ciclosporină.
- În timpul sarcinii și alăptării.
- Femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA.
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Administrarea concomitentă a Roxampex cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1),
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5),
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).
- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Roxampex nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5)
- Hipotensiune arterială severă,
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen),
- Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boala coronariană stabilă

Dacă în prima lună de tratament cu perindopril apare un episod de angină pectorală instabilă (majoră sau nu), trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu înainte de continuarea tratamentului.

Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu, în urma tratamentului diuretic, regimului alimentar hiposodat, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin-dependentă (vezi pct. 4.5 și 4.8).

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat hipotensiune arterială simptomatică. Acest lucru este cel mai probabil să apară la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, reflectate de utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională.

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea terapiei și ajustarea dozei trebuie monitorizate atent (vezi pct. 4.2 și 4.8). Aceleași considerații sunt valabile la pacienții cu ischemie coronariană sau boală cerebrovasculară, la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate produce infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate,

de obicei, fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică. La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice la administrarea perindoprilului. Acest efect este anticipat și de obicei nu este un motiv pentru a întrerupe tratamentul. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau întreruperea perindoprilului.

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. În cadrul unui studiu de lungă durată controlat cu placebo, la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasele III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul care a primit placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, perindopril trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și a creatininei fac parte din practica medicală normală pentru aceste pacienți (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială care urmează după inițierea terapiei cu inhibitori ECA poate duce la o afectare suplimentară a funcției renale. În această situație a fost raportată insuficiență renală acută, de obicei reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special, probabilă la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub o supraveghere medicală atentă, cu doze mici și titrare atentă a dozei. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv la cele de mai sus, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de terapie cu perindopril.

Anumiți pacienți hipertensivi fără boală renovasculară preexistentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special atunci când perindopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă. Reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a perindoprilului poate fi necesară.

Amlodipina poate fi utilizată la acești pacienți în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatiche de amlodipină nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipină nu este dializabilă.

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de collagen, sub tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există în prealabil o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum sunt durerea în gât, febra).

Hipersensibilitate/Angioedem

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie imediat întrerupt și monitorizarea corespunzătoare trebuie inițiată și continuată până la remiterea completă a simptomelor.

În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringeal poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea liberă a căilor aeriene. Pacientul trebuie monitorizat medical atent, până la apariția remisiunii complete și susținute a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem care nu a fost determinat de administrarea unui inhibitor al ECA pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării de inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat un edem facial anterior și valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus TC abdominală sau ecografia abdominală sau abordarea chirurgicală și simptomele au dispărut odată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu dureri abdominale.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate duce la creșterea riscului de angioedem (de exemplu, inflamație a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient deja în tratament cu un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenopteră) au prezentat reacții anafilactoide. La aceeași pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost temporar întrerupt, dar acestea au reapărut după o readministrare inadecvată.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) au avut reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă cu membrane cu flux înalt și sunt tratați concomitent cu un inhibitor ECA, au fost observate reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie avută în vedere utilizarea unui tip diferit de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Transplant renal

Nu există experiență clinică privind administrarea perindoprilului la pacienții cu transplant renal recent.

Potasemia

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta >70 ani, diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și utilizare concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau substituenților de sare cu conținut de potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA, la care este necesară și monitorizarea potasiului plasmatic și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

Sarcina și alăptarea

Roxampex este contraindicat în sarcină și alăptare din cauza componentei rosuvastatină (vezi pct. 4.3 și 4.6). Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul confirmării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Tuse

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Pneumonie interstițială

La utilizarea unor statine, în special în cazul administrării de lungă durată, au fost raportate cazuri excepționale de pneumonie interstițială (vezi pct. 4.8). Tabloul clinic poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale (fatigabilitate, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient dezvoltă o pneumonie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Insuficiență hepatică

Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie utilizată cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau au antecedente de afecțiune hepatică. Se recomandă efectuarea de teste funcționale hepatice înainte de începerea tratamentului și la 3 luni după începerea tratamentului. În cazul în care concentrația plasmatică a transaminazelor este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întreruptă sau doza trebuie redusă. După punerea pe piață, frecvența de raportare a evenimentelor hepatice grave (care constau, în principal, în creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice) este mai mare la doza de 40 mg.

La pacienții cu hipercolesterolemie secundară hipotiroidiei sau sindromului nefrotic, afecțiunea preexistentă trebuie tratată înainte de începerea tratamentului cu rosuvastatină.

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă inhibitorii ECA și monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.8).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu s-au stabilit recomandări privind dozele. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doză mică și este necesară precauție atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozei și monitorizare atentă.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți, cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular cu statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 – 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori serice crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic în acord cu ghidurile naționale.

În studiul clinic JUPITER, frecvența globală raportată de apariție a diabetului zaharat a fost de 2,8% la rosuvastatină și de 2,3% la placebo, mai ales la pacienții cu valori ale glicemiei à jeun între 5,6 și 6,8 mmol/l.

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Studiile farmacocinetice arată o creștere a expunerii la rosuvastatină la subiecți din Asia, comparativ cu caucazieni (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții care aparțin rasei negre decât la cei din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația care aparține rasei negre decât la cei din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă care aparține rasei negre.

Intervenție chirurgicală / Anestezie

La pacienții cărora urmează să li se efectueze o intervenție chirurgicală majoră sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensină II secundară eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală. Dacă hipotensiunea arterială apare și se consideră că este din cauza acestui mecanism, ea poate fi corectată prin expansiune volemică.

Efecte la nivelul musculaturii scheletice

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra mușchilor scheletici, ca mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză la toate dozele și în special la doze de peste 20 mg. În foarte rare cazuri, a fost raportată rabdomioliza la asocierea de ezetimib și inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Interacțiunea farmacodinamică nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.5) și la utilizarea acestei asocieri, este necesară precauție. Ca și în cazul altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, incidența rabdomiolizei asociate cu utilizarea rosuvastatinei este mai mare la utilizarea dozei de 40 mg, în perioada de după punerea pe piață a medicamentului.

Determinarea valorilor creatinkinazei

Creatinkinaza (CK) nu trebuie măsurată după efectuarea unor exerciții fizice intense sau în prezența unei cauze evidente care ar putea să ducă la creșterea valorilor CK și care ar putea modifica interpretarea rezultatului. În cazul în care concentrațiile plasmatice inițiale ale CK sunt crescute în mod semnificativ (>5 x ULN), trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare inițială de >5 x ULN, atunci tratamentul nu trebuie început.

Înainte de tratamentul cu rosuvastatină

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, rosuvastatina trebuie recomandată cu prudență la pacienții care prezintă factori predispozanți pentru miopatie/rabdomioliză:

- insuficiență renală
- hipotiroidie
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară la administrarea altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei sau a fibraților
- consum exagerat de alcool etilic
- vârstă >70 ani
- situații în care poate apare o creștere a concentrațiilor plasmatice (vezi pct. 4.2, 4.5 și 5.2)
- utilizarea concomitentă a fibraților.

La asemenea pacienți, riscul trebuie evaluat în funcție de posibilele beneficii ale tratamentului și este recomandată monitorizarea clinică. Dacă nivelele CK sunt semnificativ crescute față de valorile bazale (>5 x ULN) tratamentul nu trebuie inițiat.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se recomande să raporteze imediat durerile musculare inexplicabile, slăbiciune sau crampe musculare, mai ales dacă acestea se asociază cu stare de rău general sau febră. La acești pacienți trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale CK. Tratamentul trebuie întrerupt dacă: concentrațiile plasmatice ale CK sunt mult crescute (>5 x ULN) sau dacă simptomele musculare sunt severe și determină un disconfort zilnic (chiar și în cazul în care concentrațiile plasmatice ale CK sunt ≤5 ori limita superioară a normalului). Dacă simptomele se remit și concentrațiile plasmatice ale CK revin la normal, atunci trebuie avută în vedere reluarea tratamentului cu rosuvastatină sau cu un alt inhibitor de HMG-CoA reductază, în cea mai mică doză și sub o monitorizare atentă. Monitorizarea de rutină a concentrațiilor plasmatice ale CK la pacienții asimptomatici nu este justificată. Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrozantă prin mecanism imunitar (IMNM) în timpul sau după tratamentul cu statine, inclusiv rosuvastatină. IMNM este caracterizat clinic prin astenie musculară proximală și creșterea concentrațiilor plasmatice ale CK, care persistă, chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

În studiile clinice, la numărul mic de pacienți tratați cu rosuvastatină și un alt tratament concomitent, nu s-a înregistrat o incidență mai mare a efectelor asupra musculaturii scheletice. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, concomitent cu fibrați cum este gemfibrozilul, ciclosporină, acid nicotinic, antifungice azolice, inhibitori ai proteazelor și antibiotice macrolidice s-a constatat o incidență crescută a miozitei și miopatiei. Gemfibrozilul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori ai HMG-CoA reductazei. De aceea, administrarea concomitentă a rosuvastatinei și gemfibrozilului nu este recomandată. Beneficiul privind scăderea suplimentară a concentrației plasmatice de lipide prin administrarea concomitentă de rosuvastatină și fibrați sau niacină trebuie atent evaluat față de potențialele riscuri ale acestei asocieri. Dozele de 30 mg și 40 mg sunt contraindicate la utilizare concomitentă cu fibrați (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Roxampex nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic, administrat sistemic sau în 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic, administrat sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rhabdmioliză la pacienții la care s-a administrat concomitent acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă simptome cum sunt slăbiciune musculară, durere, sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În situații excepționale, în care tratamentul prelungit cu acid fusidic este necesar, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a rosuvastatinei și a acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub o supraveghere medicală atentă.

Rosuvastatinaa nu trebuie utilizată la niciun pacient care prezintă o afecțiune acută, severă, sugestivă pentru miopatie sau cu predispoziție de a dezvolta insuficiență renală secundară rhabdmiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenție chirurgicală majoră, traumatisme, tulburări severe

metabolice, endocrine și electrolitice; crize convulsive necontrolate).

Inhibitorii de proteaze

La pacienții la care s-au administrat concomitent rosuvastatină și diverși inhibitori ai proteazelor în asociere cu ritonavir, a fost observată creșterea concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei. Trebuie luate în considerare atât beneficiile scăderii nivelului de lipide prin utilizarea rosuvastatinei la pacienții infectați cu HIV care primesc inhibitori de protează cât și posibilitatea de a avea concentrații plasmatice de rosuvastatină crescute la inițierea și la creșterea treptată a dozelor de rosuvastatină la pacienții tratați cu inhibitori de protează. Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu anumiți inhibitori de protează decât dacă doza de rosuvastatină este ajustată. (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Litiu

În general, administrarea concomitentă de litiu și perindopril nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

În general, administrarea concomitentă de perindopril și diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocașilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocașii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de rosuvastatină

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra rosuvastatinei

Inhibitori de proteine transportoare: Rosuvastatina este un substrat al proteinelor transportoare incluzând transportorul de captare hepatică OATP1B1 și transportorul de eflux BCRP. Administrarea concomitentă de rosuvastatină și alte medicamente care sunt inhibitori ai acestor proteine transportoare poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rosuvastatină și un risc crescut de miopatie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Ciclosporină: În timpul tratamentului concomitent cu rosuvastatină și ciclosporină, valorile ASC pentru rosuvastatină au fost, în medie, de 7 ori mai mari decât cele observate la voluntari sănătoși (vezi Tabelul 1). Rosuvastatină este contraindicată la pacienții care primesc concomitent tratament cu ciclosporină. (vezi pct.4.3).

Administrarea concomitentă nu afectează concentrațiilor plasmatice de ciclosporină.

Inhibitori de protează: Cu toate că nu este cunoscut mecanismul exact al interacțiunilor, utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează determină o creștere semnificativă a expunerii la rosuvastatină (vezi Tabelul 1). De exemplu, într-un studiu de farmacocinetică, administrarea concomitentă a 10 mg de rosuvastatină și un medicament combinat cu doi inhibitori de protează (300 mg atazanavir / ritonavir 100 mg) la voluntari sănătoși a fost asociată cu o creștere pentru rosuvastatină de aproximativ trei ori a ASC. Utilizarea concomitentă a rosuvastatină cu unele combinații de inhibitori de protează poate fi luată în considerare după o analiză atentă a ajustărilor dozelor de rosuvastatină pe baza creșterii preconizate a expunerii la rosuvastatină (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5 Tabelul 1).

Gemfibrozil și alte medicamente hipolipemiante: administrarea concomitentă de rosuvastatină și gemfibrozil a determinat o dublare a C_{max} și ASC pentru rosuvastatină (vezi pct. 4.4).

Pe baza datelor obținute din studii de interacțiune specifice, nu sunt de așteptat interacțiuni farmacocinetice relevante cu fenofibratul, cu toate acestea este posibilă o interacțiune farmacodinamică.

Gemfibrozilul, fenofibratul, alți fibrați și niacina (acid nicotinic) în doze hipolipemiante (≥ 1 g pe zi) cresc riscul de miopatie, în cazul administrării concomitente cu inhibitorii de HMG-CoA reductază, probabil deoarece aceștia pot produce miopatie și în cazul administrării în monoterapie. Este contraindicată administrarea dozei de 40 mg concomitent cu un fibrat (vezi pct. 4.3 și 4.4). De asemenea, acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu doza de 5 mg.

Ezetimib: Utilizarea concomitentă a rosuvastatină 10 mg cu ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 1,2 ori în ceea ce privește parametrul ASC al rosuvastatinei la pacienți cu hipercolesterolemie (Tabelul 1). Nu poate fi exclusă o interacțiune farmacodinamică între rosuvastatină și ezetimib, în ceea ce privește apariția reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Antiacide: Administrarea rosuvastatină concomitent cu o suspensie antiacidă conținând hidroxid de aluminiu și magneziu a determinat o reducere de aproximativ 50% a concentrației plasmatice de rosuvastatină. Acest efect a fost ameliorat atunci când antiacidul a fost administrat la 2 ore după rosuvastatină. Nu a fost studiată relevanța clinică a acestei interacțiuni.

Eritromicină: Administrarea concomitentă de rosuvastatină și eritromicină a determinat o reducere cu 20% a ASC și cu 30% a C_{max} de rosuvastatină. Această interacțiune poate fi determinată de creșterea mobilității intestinale determinate de eritromicină.

Enzimele citocromului P450: rezultatele studiilor *in vitro* și *in vivo* indică faptul că rosuvastatina nu este nici inhibitor, nici inductor al izoenzimelor citocromului P450. În plus, rosuvastatina este un substrat slab pentru aceste izoenzime. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase care să rezulte din metabolizarea mediată de citocromul P450. Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic între rosuvastatină și fluconazol (inhibitor al CYP2C9 și CYP3A4) sau ketoconazol (inhibitor al CYP2A6 și CYP3A4).

Interacțiuni care impun ajustarea dozelor de rosuvastatină (vezi, de asemenea, Tabelul 1): În cazul în care este necesar să se administreze concomitent rosuvastatină cu alte medicamente cu efect cunoscut de creștere a expunerii la rosuvastatină, dozele de rosuvastatină trebuie ajustate. Se începe cu o doză de 5 mg de rosuvastatină o dată pe zi, în cazul în care creșterea așteptată a expunerii (ASC) este aproximativ dublă sau mai mare. Doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie ajustată astfel încât expunerea așteptată la rosuvastatină să nu depășească o doză zilnică de rosuvastatină de 40 mg, luată fără alte medicamente cu care să interacționeze, de exemplu, o doză de 20 mg de rosuvastatină cu gemfibrozil (o creștere de 1,9 ori) și o doză de 10 mg de rosuvastatină cu o combinație de ritonavir/atazanavir (o creștere de 3,1 ori).

Tabelul 1. Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare) conform studiilor clinice publicate

Doze de medicament administrat concomitent	Doze de rosuvastatină	Modificări ale ASC* pentru rosuvastatină
Ciclosporină 75 mg de două ori pe zi, până la 200 mg de două ori pe zi, 6 luni	10 mg o dată pe zi, 10 zile	7,1 ori ↑
Regorafenib 160 mg, o dată pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică 10 mg, doză unică	3,8 ori ↑ 3,1 ori ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, 8 zile		

Tabelul 1. Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra expunerii la rosuvastatină (ASC; în ordine descrescătoare) conform studiilor clinice publicate

Doze de medicament administrat concomitent	Doze de rosuvastatină	Modificări ale ASC* pentru rosuvastatină
Velpatasvir 100 mg o dată pe zi	10 mg, doză unică	2,7 ori ↑
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg o dată pe zi/ dasabuvir 400 mg de două ori pe zi, 14 zile	5 mg, doză unică	2,6 ori ↑
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg o dată pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	2,3 ori ↑
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	5 mg, doză unică	2,2 ori ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 17 zile	20 mg o dată pe zi, 7 zile	2,1 ori ↑
Clopidogrel 300 mg doză de inițiere, apoi 75 mg la interval de 24 ore	20 mg, doză unică	2 ori ↑
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	1,9 ori ↑
Eltrombopag 75 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	1,6 ori ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi, 7 zile	1,5 ori ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 11 zile	10 mg, doză unică	1,4 ori ↑
Dronedaronă 400 mg de două ori pe zi	-	1,4 ori ↑
Itraconazol 200 mg o dată pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	1,4 ori ↑**
Ezetimibe 10 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, o dată pe zi, 14 zile	1,2 ori ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 8 zile	10 mg, doză unică	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 zile	40 mg, 7 zile	↔
Silimarina 140 mg de trei ori pe zi, 5 zile	10 mg, doză unică	↔
Fenofibrat 67 mg de trei ori pe zi, 7 zile	10 mg, 7 zile	↔
Rifampicina 450 mg o dată pe zi, 7 zile	20 mg, doză unică	↔
Ketoconazol 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	↔
Fluconazol 200 mg o dată pe zi, 11 zile	80 mg, doză unică	↔
Eritromicina 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	80 mg, doză unică	20% ↓
Baicalina 50 mg de trei ori pe zi, 14 zile	20 mg, doză unică	47% ↓

*Datele exprimate ca modificare de "x-ori" reprezintă un raport simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării rosuvastatinei în monoterapie. Datele exprimate ca modificare procentuală (%) reprezintă diferența procentuală (%) relativă, comparativ cu administrarea de rosuvastatină în monoterapie.

Creșterea este indicată prin "↑", nicio schimbare este indicată prin "↔", descreșterea este indicată prin "↓".

**Au fost efectuate mai multe studii de interacțiune la doze diferite de rosuvastatină; tabelul prezintă raportul cel mai semnificativ.

Efectul rosuvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Antagoniști de vitamină K: similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, inițierea tratamentului sau creșterea gradată a dozei de rosuvastatină, la pacienți tratați concomitent cu antagoniști de vitamina K (de exemplu warfarina sau alte anticoagulante cumarinice) poate determina creșterea Raportului Internațional Normalizat (International Normalised Ratio - INR). Întreruperea sau reducerea gradată a dozei de rosuvastatină poate determina scăderea INR. În aceste situații este necesară monitorizarea corespunzătoare a INR.

Contraceptive orale/tratament de substituție hormonală (TSH): administrarea concomitentă de rosuvastatină și un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrației plasmatice a etinil-estradiol și norgestrel cu 26% și respectiv cu 34%. Această creștere a nivelurilor plasmatice trebuie avută în vedere atunci când se stabilesc dozele de contraceptive orale. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții tratați cu rosuvastatină concomitent cu TSH și, din acest motiv, nu poate fi exclus un efect similar. Cu toate acestea, asocierea a fost evaluată extensiv în studii clinice și a fost bine tolerată.

Alte medicamente

Digoxină: Pe baza datelor din studii de interacțiune specifice, nu este de așteptat nicio interacțiune semnificativă clinic cu digoxina.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamică, farmacocinetică, sau ambele) nu este încă determinat. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rabdomioliză la pacienți care au primit această combinație. Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu rosuvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Legate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renin-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care determină hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Aliskiren

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporale

Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

Sacubitril/valsartan

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și combinația în doză fixă sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului. (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri care nu sunt recomandate (vezi pct. 4.4)

Aliskiren

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, apare agravarea funcției renale și creșterea morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină

În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.

Estramustină

Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este angioedemul.

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții care utilizează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot avea un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid...), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril, în special în asociere cu insuficiență renală (efect hiperkaliemic aditiv) poate apărea hiperkaliemie (potențial letală). Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus (vezi pct. 4.4). Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și este necesară monitorizare frecventă a potasiului plasmatic. Utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, este descrisă mai jos.

Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate (neurotoxicitate severă) au fost raportate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de perindopril și litiu nu este recomandată, însă dacă această asociere se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale)

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală.

Baclofen

Efect antihipertensiv crescut. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.

Diuretice care nu economisesc potasiu

Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

- În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție

- de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic ce nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.
- În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)

Cu eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

- În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV NYHA, cu fracție de ejeție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte de începerea tratamentului asociat, se verifică absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi

Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei asociate și, în continuare, în mod periodic.

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA și racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită oarecare prudență

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină)

Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor al ECA.

Antidepresive triciclice / Antipsihotice / Anestezice

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate duce la reducerea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Aur

Reacțiile nitritoide (cu simptome care includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții în tratament cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA și ciclosporină, pot apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA și heparină, pot apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Legate de amlodipină

Efectele altor medicamente asupra almodipinei

Inhibitori ai CYP3A4: Asocierea amlodipinei cu inhibitorii puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la o creștere importantă a expunerii amlodipinei. Manifestarea clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Poate fi necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Inductori ai CYP3A4

La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei trebuie luată în considerare atât în timpul, cât și după medicația concomitentă, în special cu inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, sunătoare - *Hipericum perforatum*).

Dantrolen (perfuzie)

La animale, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

Efectele almodipinei asupra altor medicamente

Efectele amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

Inhibitori mTOR

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente a inhibitorilor mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor mTOR.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmatice a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrațiilor simvastatinei, comparativ cu monoterapia cu

simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinei, digoxinei, sau warfarinei.

Copii și adolescenți

Nivelul interacțiunilor la copii și adolescenți nu este cunoscut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Roxampex este contraindicat în perioada sarcinii și alăptării.

Sarcina

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate.

Deoarece colesterolul și alți metaboliți ai colesterolului sunt esențiali pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial de inhibare a reductazei HMG-CoA este mai mare decât beneficiul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile efectuate pe animale oferă dovezi limitate de toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării acestui medicament, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4)

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu inhibitor al ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitor al ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Siguranța amlodipinei asupra sarcinii la om nu a fost stabilită.

În studiile la animale, toxicitatea asupra reproducerii a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai atunci când nu există o alternativă mai sigură și atunci când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea

Roxampex este contraindicat în perioada alăptării.

Rosuvastatina este excretată în laptele de șobolan. Nu există date cu privire la excreția în laptele uman (vezi pct. 4.3).

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă perindoprilul și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Amlodipina este excretată în laptele matern. Proporția dozei materne primite de către copil a fost estimată cu un interval interquartilat de 3-7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Trebuie luată o decizie fie de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu amlodipină, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-a observat vreun efect al perindoprilului asupra performanței reproductive sau a fertilității.

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu la șobolan s-au observat efecte adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Roxampex poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de conducere a vehiculelor și folosire a utilajelor. Ca urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama că, ocazional, pot apărea amețeli.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al perindoprilului este în concordanță cu profilul de siguranță al inhibitorilor ACE:

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și observate la perindopril sunt: amețeli, cefălee, paretezii, vertij, tulburări vizuale, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse pentru perindopril au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață și clasificate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Rosuvastatină	Perindopril	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente*	-
	Agranulocitoză sau pancitopenie	-	Foarte rare	-
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului	-	Foarte rare	-
	Leucopenie/neutropenie	-	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie hemolitică la	-	Foarte rare	-

	pacienții cu deficit congenital de G-6FDH (vezi pct. 4.4)			
	Trombocitopenie	Rare	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate, inclusiv angioedem	Rare	-	Foarte rare
Tulburări endocrine	Diabet zaharat ¹	Frecvente	-	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente*	-
	Hiponatremie	-	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperglicemie			Foarte rare
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente	-
	Insomnie	-	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	Cu frecvență necunoscută	-	Mai puțin frecvente
	Confuzie	-	Foarte rare	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Parestezii	-	Frecvente	-
	Vertij	-	Frecvente	-
	Somnolență	-	Mai puțin frecvente*	Frecvente
	Sincopă	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Polineuropatie	Foarte rare	-	-
	Pideri de memorie	Foarte rare	-	-
	Neuropatie periferică	Cu frecvență necunoscută	-	Foarte rare
	Tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și coșmaruri)	Cu frecvență necunoscută	-	-
	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente
	Hipoestezie	-	-	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	-	Foarte rare
	Tulburări oculare	Tulburări vizuale	-	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	-	Mai puțin frecvente*	Frecvente
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	-

	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	-	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efectele legate de hipotensiunea arterială)	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Vasculită	-	Mai puțin frecvente*	Foarte rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	-
	Eritem facial tranzitoriu	-	-	Frecvente
	Sindrom Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Cu frecvență necunoscută	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Cu frecvență necunoscută	Frecvente	Frecvente
	Bronhospasm	-	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie cu eozinofile	-	Foarte rare	-
	Rinită	-	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente	-
	Diaree	Cu frecvență necunoscută	Frecvente	-
	Disgeuzie	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispepsie	-	Frecvente	Frecvente
	Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Rare	Foarte rare	Foarte rare
	Tulburări ale motilității intestinale (inclusiv diaree și constipație)	-	-	Frecvente
	Gastrită	-	-	Foarte rare
Hiperplazie gingivală	-	-	Foarte rare	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea concentrațiilor transaminazelor hepatice	Rare	-	Foarte rare*
	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Icter	Foarte rare	-	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	Prurit	Mai puțin frecvente	Frecvente	

subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Reacții de fotosensibilitate	-	Mai puțin frecvente*	Foarte rare
	Pemfigoid	-	Mai puțin frecvente*	-
	Agravarea psoriazisului	-	Rare*	-
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	-	Foarte rare	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	Cu frecvență necunoscută	-	Foarte rare
	Alopecie	-	-	Mai puțin frecvente
	Purpură	-	-	Mai puțin frecvente
	Decolorare cutanată	-	-	Mai puțin frecvente
	Prurit	-	-	Mai puțin frecvente
	Exantem	-	-	Mai puțin frecvente
	Dermatită exfoliativă	-	-	Foarte rare
	Edem Quincke	-	-	Foarte rare
Necroliză toxică epidermică			Cu frecvență necunoscută	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	-	Frecvente	Frecvente
	Artralgie	Foarte rare	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Miopatie (inclusiv miozită)	Rare	-	-
	Rabdomioliză	Rare	-	-
	Tulburări ale tendoanelor, uneori complicate cu ruptură de tendon)	Cu frecvență necunoscută	-	-
	Ruptură musculară	Rare	-	-
	Sindrom similar lupusului	Rare	-	-
	Miopatie necrozantă mediată imun	Cu frecvență necunoscută	-	-
	Edem la nivelul gleznei	-	-	Frecvente
Durere dorsală			Mai puțin frecvente	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală acută	-	Foarte rare	-
	Hematurie	Foarte rare	-	-
	Tulburări de urinare	-	-	Mai puțin frecvente

	Nicturie	-	-	Mai puțin frecvente
	Polakiurie	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție erectilă	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Foarte rare	-	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Frecvente	-
	Fatigabilitate		-	Frecvente
	Durere toracică	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Durere		-	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Edeme periferice	-	Mai puțin frecvente*	-
	Hipertermie	-	Mai puțin frecvente*	-
	Edem	Cu frecvență necunoscută	-	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a bilirubinemiei	-	Rare	-
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	-	Rare	-
	Creștere a greutateii corporale, scădere a greutateii corporale	-	-	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	-	Mai puțin frecvente*	-

¹ Frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie a jeun $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, istoric de hipertensiune arterială).

* în mare măsură în concordanță cu colestaza

Au fost raportate cazuri de SIADH cu alți inhibitori ECA. SIADH poate fi considerată o complicație foarte rară, dar posibilă, asociată cu terapia cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril.

Ca și în cazul altor inhibitori de reductază HMG-CoA, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză.

Informații suplimentare legate de rosuvastatină

Efecte renale

Proteinuria, în special de origine tubulară, detectată prin testarea cu stick-uri, a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină. La $< 1\%$ dintre pacienții tratați cu doze de 10 mg și 20 mg și la aproximativ 3% dintre cei tratați cu 40 mg au survenit, într-un anumit moment pe parcursul tratamentului, modificări ale proteinelor urinare, de la absența acestora sau urme la ++ sau mai mult. O creștere mică, de la absența acestora sau urme până la + a fost observată la administrarea dozelor de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteinuria scade sau dispare spontan la continuarea tratamentului și nu s-

a demonstrat a fi predictivă pentru afectarea renală acută sau progresivă. Revizuirea datelor obținute din studiile clinice și experiența după punerea pe piață nu a identificat, până în prezent, o asocieră cauzală între proteinurie și afectarea renală acută sau progresivă.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată apariția hematuriei, iar datele furnizate de studiile clinice indică o incidență mică a acesteia.

Efecte la nivelul musculaturii striate

La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum sunt mialgie, miopatie (incluzând miozită) și, rareori, rabdomioliză cu și fără insuficiență renală acută, pentru toate dozele și în special pentru doze > 20 mg.

La pacienții tratați cu rosuvastatină a fost observată o creștere legată de doză a concentrațiilor plasmatice ale CK; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile concentrațiilor plasmatice ale CK sunt mari (> 5 x LSN) (vezi pct. 4.4).

Efecte hepatice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, la un număr mic de pacienți tratați cu rosuvastatină, a fost observată o creștere legată de doză a valorilor serice ale transaminazelor; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii.

În timpul tratamentului cu anumite statine, au fost raportate următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în timpul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).

Frecvențele de raportare pentru rabdomioliză, evenimente renale grave și evenimente hepatice grave (constând, în principal, în valori serice crescute ale transaminazelor hepatice) sunt mai mari la o doză de 40 mg.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic efectuat la copii și adolescenți cărora li s-a administrat rosuvastatină timp de 52 de săptămâni, au fost observate mai frecvent după efort fizic sau activitate fizică intensă creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale CK >10 x LSN și simptome musculare, comparativ cu observațiile din studiile clinice de la adulți (vezi pct. 4.4). Pe de altă parte, profilul de siguranță al rosuvastatinei a fost similar la copii și adolescenți în comparație cu cel al adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Pentru supradozajul la om date disponibile sunt limitate. Simptomele de supradozaj cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Datele disponibile pentru amlodipină sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, cu evoluție până la șoc și deces.

Abordare terapeutică

Nu există tratament specific în caz de supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și se instituie măsuri de susținere a funcțiilor vitale, după necesitate. Primele măsuri care trebuie luate constau în eliminarea rapidă a medicamentului (medicamentelor) ingerate, prin lavaj gastric sau administrarea de cărbune activat, apoi restabilirea echilibrului hidroelectrolitic într-un centru specializat, până la revenire la normal. Dacă apare hipotensiune arterială marcată, pacientul trebuie plasat în poziție culcată, cu capul mai jos decât axul corpului. Dacă este necesar, se poate administra o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă sau poate fi utilizată orice altă metodă de restabilire volemică. Funcția hepatică și nivelul CK trebuie monitorizate.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 5.2).

În cazul rosuvastatinei și amlodipinei, este puțin probabil ca hemodializa să fie benefică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți modificanți ai lipidelor, inhibitori ai reductazei HMG-CoA, alte combinații, cod ATC: C10BX14.

Roxampex este o combinație în doză fixă de perindopril tert-butilamină (un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), almodipină (un antagonist al canalelor de calciu) și rosuvastatină (un inhibitor selectiv și competitiv al reductazei HMG-CoA). Proprietățile sale farmacologice sunt derivate din cele ale fiecărei componente luate individual.

Mecanism de acțiune

Legat de rosuvastatină

Rosuvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care convertește 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al colesterolului.

Principalul loc de acțiune al rosuvastatinei este ficatul, organul țintă pentru scăderea colesterolului.

Rosuvastatina crește numărul de receptori hepatici pentru LDL la nivelul suprafeței celulare, crescând preluarea și catabolismul LDL și inhibă sinteza hepatică de VLDL, reducând astfel numărul total al particulelor de VLDL și LDL.

Legat de perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ACE) care transformă angiotensina I în angiotensină II, o substanță vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de către cortexul suprarenal și stimulează degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Acestea determină:

- o reducere a secreției de aldosteron;
- o creștere a activității reninei plasmatică, deoarece aldosteronul nu mai exercită feedback negativ;
- o reducere a rezistenței periferice totale, cu o acțiune preferențială asupra patului vascular din musculatură și rinichi, fără retenție hidroelectrolitică sau tahicardie reflexă, în cadrul tratamentului prelungit.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului are loc de asemenea și la pacienții cu concentrații scăzute sau normale de renină.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilatul. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.

Perindopril reduce travaliul cardiac:

- printr-un efect vasodilatator la nivelul venelor, cauzat probabil de modificările metabolismului prostaglandinelor: reducerea pre-sarcinii;
- prin scăderea rezistenței periferice totale: reducerea post-sarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o reducere a presiunilor de umplere a ventriculilor stâng și drept;
- o reducere a rezistenței vasculare periferice totale;
- o creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac;
- o creștere a fluxului sanguin regional din mușchi.

Rezultatele au arătat și o ameliorare a testele fizice.

Legat de amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionului de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular.

Efecte farmacodinamice

Legate de perindopril

Perindoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă. Se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Efectul antihipertensiv este maxim după 4-6 ore de la o doză unică și este susținut pentru o perioadă de cel puțin 24 ore.

Există un grad ridicat de blocare reziduală a enzimei de conversie a angiotensinei pentru o perioadă de 24 de ore, de aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul prezintă proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea arterelor mari, corectează modificările histomorfometrice din arterele mici și determină o reducere a hipertrofiei ventriculului stâng. Dacă este necesar, adăugarea unui diuretic tiazidic asigură o activitate sinergică.

Combinăția unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie asociat utilizării în monoterapie a diureticului.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuat de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Legate de amlodipină

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

- Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Deoarece frecvența cardiacă rămâne stabilă, această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.
- Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare atât în zonele normale cât și în cele ischemice. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială, atât în clinostatism, cât și în ortostatism pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.

La pacienți cu angină, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea anginei și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența atacurilor de angină, cât și consumul de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatic și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizare la pacienții cu boală coronariană (BC)

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienți cu boală coronariană (BC) a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 1997 pacienți, numit „Compararea Amlodipinei cu Enalaprilul în Limitarea Apariției Trombozelor” (Comparisson of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis - CAMELOT). Dintre acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar 655 pacienți au primit placebo, adăugate la tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, timp de 2 ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu un număr mai mic de spitalizări pentru angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BC.

Tabelul 1. Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT					
Incidența evenimentelor cardiovasculare, număr (%)				Amlodipină comparativ cu placebo	
Rezultate	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (ÎI 95%)	Valoarea p
<u>Criteriul final principal de evaluare</u>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Componente</u>					

<u>individualizate</u>					
Revascularizare coronariană					
Spitalizare pentru angina pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
IM nonletal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Boală vasculară periferică nou diagnosticată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abrevieri: ICC – insuficiență cardiacă congestivă; Î – interval de încredere; IM – infarct miocardic; AIT – accident vascular ischemic tranzitor.

Utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate, care au inclus probă de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice evaluată prin toleranța la proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu clinic, controlat cu placebo (PRAISE), pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA și care urmau tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a arătat faptul că amlodipina nu crește riscul de mortalitate sau riscul combinat, de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de lungă durată, de urmărire a rezultatelor, controlat cu placebo (PRAISE-2), efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III și IV NYHA, fără simptome clinice sau semne obiective sugestive sau boală ischemică subiacentă, tratați cu doze constante de inhibitori ai ECA, medicamente digitale și diuretice, s-a demonstrat că amlodipina nu influențează mortalitatea totală de cauză cardiovasculară. La acești pacienți, amlodipina a fost asociată cu creșterea raportărilor de edem pulmonar.

Studiu privind tratamentul profilactic al infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu de morbiditate-mortalitate, randomizat, dublu-orb, numit “Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic” (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalului de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie, și terapia cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi, cu vârsta de peste 55 de ani au fost randomizați și urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, incluzând: antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu > 6 luni înaintea înrolării sau antecedente de altă boală cardiovasculară aterosclerotică, documentate (51,5%), diabet zaharat tip II (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie de ventricul stâng diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), fumat (21,9%).

Criteriul de evaluare principal a fost compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic nonletal. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul pe bază de clortalidonă: RR 0,98 (Î 95% (0,90 – 1,07) p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare la grupul cu amlodipină, comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2 %, comparativ cu 7,7 %, RR 1,38, (Î 95% [1,25 – 1,52] p<0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă a mortalității de orice cauză între terapia pe bază de amlodipină și cea pe bază de clortalidonă, RR 0,96 (Î 95% [0,89 – 1,02] p = 0,20).

Legate de rosuvastatină

Rosuvastatina reduce concentrațiile plasmatice mari ale LDL-colesterolului, colesterolului total și trigliceridelor și crește concentrația plasmatică HDL-colesterolului. De asemenea, reduce ApoB, non HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG și crește ApoA-I (vezi Tabelul 3). Rosuvastatina reduce, de asemenea, raporturile LDL-C/HDL-C, C total /HDL-C, non HDL-C/HDL-C și ApoB/ApoA-I.

Tabelul 3: Răspunsul în funcție de doza administrată, la pacienții cu hipercolesterolemie primară (tip IIA și IIB) (variația medie procentuală ajustată față de valoarea inițială)

Doza	N	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

În decurs de 1 săptămână de la inițierea tratamentului se obține un efect terapeutic, iar în 2 săptămâni se obține 90% din răspunsul maxim. Răspunsul maxim este, de obicei, atins după 4 săptămâni și se menține ulterior.

Rosuvastatina este eficientă la adulții cu hipercolesterolemie, cu sau fără hipertrigliceridemie, indiferent de rasă, sex sau vârstă, precum și la grupe speciale de pacienți, cum sunt pacienții cu diabet zaharat sau pacienții cu hipercolesterolemie familială.

Datele cumulate, obținute din studiile de fază III, au indicat eficacitatea rosuvastatinei în tratamentul majorității pacienților cu hipercolesterolemie tip IIA și IIB (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,8 mmol/l), în scăderea valorilor până la cele țintă, recunoscute de Societatea Europeană de Ateroscleroză (EAS; 1998); aproximativ 80% dintre pacienții tratați cu o doză de 10 mg au atins valoarea țintă pentru LDL-C, recunoscută de EAS (<3 mmol/l).

Într-un studiu mare, 435 de pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost tratați cu rosuvastatină, în doze care au variat de la 20 mg la 80 mg, conform unui protocol de stabilire treptată a dozei. Toate dozele au demonstrat un beneficiu clinic asupra parametrilor lipidici și a atingerii valorilor țintă. După stabilirea treptată la o doză zilnică de 40 mg (12 săptămâni de tratament), LDL-C a fost redus cu 53%. 33% dintre pacienți au atins valorile țintă pentru LDL-C recomandate de EAS (<3 mmol/l).

Într-un studiu deschis de stabilire treptată a dozei, a fost evaluat răspunsul la rosuvastatină, administrat în doze de 20-40 mg, la 42 de pacienți (inclusiv 8 copii și adolescenți) cu hipercolesterolemie familială homozigotă. În populația globală, reducerea medie a LDL-C a fost de 22%.

În studii clinice care au inclus un număr limitat de pacienți, rosuvastatină a demonstrat o eficacitate suplimentară în scăderea trigliceridemie, atunci când a fost utilizat în asociere cu fenofibrat și în creșterea HDL-C atunci când a fost utilizat în asociere cu niacina (vezi pct. 4.4).

În studiul Jupiter (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* –justificare pentru utilizarea statinelor în prevenția primară: un studiu intervențional care evaluează efectul rosuvastatinei), a fost evaluat efectul rosuvastatinei asupra apariției evenimentelor majore de boală cardiovasculară aterosclerotică la 17802 subiecți bărbați (≥50 de ani) și femei (≥60 de ani).

Participanții la studiu au fost randomizați cu placebo (n = 8901) sau cu rosuvastatină 20 mg, o dată pe zi (n = 8901) și au fost monitorizați pentru o durată medie de 2 ani.

Concentrațiile de LDL-colesterol au scăzut cu 45% (p<0,001) în grupul cărui i s-a administrat rosuvastatină, comparativ grupul cărui i s-a administrat placebo.

Într-o analiză post-hoc a unui subgrup de subiecți cu risc crescut, cu scor de risc Framingham >20%

(1558 subiecți) la includere, criteriul final de evaluare compus din mortalitate de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic a fost redus semnificativ ($p=0,028$) în grupul cărui i s-a administrat rosuvastatină comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo.

Reducerea riscului absolut de apariție a evenimentelor la 1000 pacienți - ani a fost de 8,8. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut ($p=0,193$). Într-o analiză post-hoc a unui subgrup de pacienți cu risc crescut, cu scor de risc SCORE $\geq 5\%$ (9302 subiecți în total) la includere (extrapolat pentru a include subiecții cu vârsta peste 65 ani), criteriul final de evaluare compus din mortalitate de cauză cardiovasculară, accident vascular cerebral și infarct miocardic s-a redus semnificativ ($p=0,0003$) în grupul cărui i s-a administrat rosuvastatină comparativ cu grupul cărui i s-a administrat placebo. Reducerea riscului absolut de apariție a evenimentelor la 1000 pacienți-ani a fost de 5,1. Mortalitatea totală nu s-a modificat în acest grup cu risc crescut ($p=0,076$).

În studiul JUPITER 6,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină și 6,2% din grupul placebo au întrerupt tratamentul cu medicamentul în studiu din cauza unui eveniment advers. Cele mai frecvente evenimente adverse care au dus la întreruperea tratamentului au fost: mialgie (0,3% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,2% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), durere abdominală (0,03% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,02% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo) și erupție cutanată tranzitorie (0,02% subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 0,03% subiecții cărora li s-a administrat placebo).

Cele mai frecvente evenimente adverse care au apărut cu frecvență mai mare sau egală cu placebo au fost infecții ale tractului urinar (8,7% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 8,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), nazofaringită (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 7,2% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo), dureri lombare (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 6,9% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo) și mialgii (7,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat rosuvastatină, 6,6% dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Legate de rosuvastatină

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime de rosuvastatină sunt atinse după aproximativ 5 ore de la administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 20%.

Distribuție

Rosuvastatina este preluată exclusiv de către ficat, care este principalul sediu al sintezei colesterolului și al clearance-ului LDL-C. Volumul de distribuție al rosuvastatinei este de aproximativ 134 l. Aproximativ 90% din rosuvastatină este legată de proteinele plasmatice, în principal de albumină.

Metabolizare

Rosuvastatina este metabolizată în proporție mică (aproximativ 10%). Studiile de metabolizare *in vitro*, utilizând hepatocite umane, indică faptul că rosuvastatina este un substrat slab pentru metabolizarea prin intermediul citocromului P450. CYP2C9 este principala izoenzimă implicată, 2C19, 3A4 și 2D6 fiind implicate într-o proporție mai mică. Principalii metaboliți identificați sunt metaboliții N-demetil și lactonă. Metabolitul N-demetil este cu aproximativ 50% mai puțin activ decât rosuvastatina, în timp ce forma lactonă este considerată inactivă clinic. Rosuvastatina este responsabilă de peste 90% din activitatea de inhibare a HMG-CoA reductazei circulante.

Eliminare

Aproximativ 90% din doza de rosuvastatină este eliminată nemodificată prin materiile fecale (incluzând substanța activă absorbită și neabsorbită), restul fiind excretat prin urină. Aproximativ 5% este excretată urinar, sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 19 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu crește la administrarea de doze mai mari. Clearance-ul plasmatic mediu este de aproximativ 50 l/oră (coeficient de variație 21,7%). Similar altor inhibitori ai HMG-CoA reductazei, preluarea hepatică a rosuvastatinei implică

transportorul membranelor OATP-C. Acest transportor este important pentru eliminarea hepatică a rosuvastatinei.

Liniaritate

Expunerea sistemică la rosuvastatină crește proporțional cu doza. Nu există modificări ale parametrilor farmacocinetici, după administrarea unor doze zilnice repetate.

Vârstă și sex

La adulți, nu s-a înregistrat un efect clinic semnificativ al vârstei sau sexului asupra farmacocineticii rosuvastatinei. Expunerea la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă este similară sau mai mică decât cea la adulți cu dislipidemie (vezi *Copii și adolescenți* mai jos)

Rasă

Studiile de farmacocinetică au indicat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și C_{max} medii la subiecții asiatici (japonezi, chinezi, filipinezi, vietnamezi și coreeni), comparativ cu cei de rasă caucaziană; asiaticii indieni prezintă o creștere de aproximativ 1,3 ori a ASC și C_{max} mediane. O analiză populațională de farmacocinetică nu a relevat diferențe farmacocinetice clinic semnificative între grupurile de rasă caucaziană și neagră.

Insuficiență renală

Într-un studiu care a inclus pacienți cu stadii diferite de afectare renală, insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice ale rosuvastatinei sau metabolitului N-demetil.

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 ml/min) au prezentat o creștere de 3 ori a concentrației plasmatice a rosuvastatinei și o creștere de 9 ori a concentrației plasmatice a metabolitului N-demetil, comparativ cu subiecții sănătoși. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru la pacienții care efectuau hemodializă au fost cu aproximativ 50% mai mari, comparativ cu cele înregistrate la voluntari sănătoși.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu care a inclus pacienți cu grade diferite de afectare hepatică nu s-au înregistrat dovezi ale unei expuneri crescute la rosuvastatină, la pacienții cu insuficiență hepatică scor Child-Pugh ≤ 7 . Cu toate acestea, doi pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh 8 și respectiv, 9 au prezentat o creștere a expunerii sistemice de cel puțin 2 ori, comparativ cu pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh mai mic. Nu există experiență la pacienți cu insuficiență hepatică cu scor Child-Pugh peste 9.

Polimorfisme genetice

Disponerea inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv rosuvastatina, implică proteinele transportoare OATP1B1 și BCRP. La pacienții cu polimorfisme genetice SLCO1B1 (OATP1B1) și/sau ABCG2 (BCRP) există un risc de expunere crescută la rosuvastatină. Polimorfismele individuale SLCO1B1 c.521CC și ABCG2 c.421AA sunt asociate cu o creștere a expunerii la rosuvastatină (ASC), comparativ cu genotipurile SLCO1B1 c.521TT sau ABCG2 c.421CC. Genotiparea specifică nu a fost stabilită în practica clinică, dar pentru pacienții la care se cunoaște că au aceste tipuri de polimorfism, este recomandată o doză zilnică scăzută de rosuvastatină.

Legate de perindopril

Absorbție

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea perindoprilatului de proteinele plasmatice este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrație.

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în curentul sanguin ca metabolit activ, perindoprilat. Suplimentar, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare biodisponibilitatea, astfel, perindoprilul arginină trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă. S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și concentrația sa plasmatică.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Liniaritate/nelinearitate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea sa în plasmă.

Vârșnici

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală.

Insuficiență renală

Ajustarea dozei în insuficiență renală este de dorit, în funcție de gradul de afectare (clearance-ul creatininei).

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Legate de amlodipină

Absorbție

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmatiche maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi, 10% din molecula părinte și 60% dintre metaboliți fiind excretați în urină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și este în concordanță cu administrarea o dată pe zi.

Insuficiență hepatică

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce rezultă într-un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și într-o creștere a ASC cu aproximativ 40-60%.

Vârșnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la

tineri. Clearance-ul de amlodipină tinde să fie scăzut având ca rezultat creșteri ale ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cele anticipate pentru grupa de vârstă studiată.

Relația farmacocinetică / farmacodinamie

Administrarea concomitentă de perindopril cu rosuvastatină a dus la concentrații maxime ușor mai scăzute pentru perindopril și metabolitul activ perindoprilat, cu aproximativ 10%, ceea ce nu influențează eficacitatea sau siguranța administrării concomitente a perindoprilului și rosuvastatinei.

Administrarea concomitentă de rosuvastatină cu amlodipină a dus la concentrații maxime ușor mai mari pentru rosuvastatină cu 16%, care nu influențează eficacitatea sau siguranța administrării concomitente a rosuvastatinei și amlodipinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Legate de rosuvastatină

Datele preclinice privind rosuvastatina nu dezvăluie niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, genotoxicitatea și potențialul cancerigen. Nu au fost efectuate teste specifice pentru efectele asupra hERG .

Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar care s-au observat la animale, în cazul expunerii la doze similare celor clinice, au fost următoarele: în studiile de toxicitate după doze repetate, la șoareci, șobolani s-au observat modificări histopatologice la nivelul ficatului, care par a fi din cauza acțiunii farmacologice a rosuvastatinei și într-o mică măsură efecte la nivelul vezicii biliare la câini, dar nu și la maimuțe. În plus, la doze mai mari, s-a observat toxicitate la nivelul testiculului la maimuțe și la câini.

La șobolani, într-un studiu prenatal și postnatal, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost evidentă, manifestându-se prin reducerea taliei, greutateii și supraviețuirii progeniturilor, la expuneri sistematice de câteva ori mai mari decât nivelul terapeutic de expunere.

Legate de perindopril

În studiile de toxicitate orală cronică (șobolani și maimuțe), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile de lungă durată la șobolani și șoareci.

Legate de almodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind reproducerea la șobolani și șoareci au arătat întârziere a nașterii, prelungire a travaliului și supraviețuire redusă a puilor la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în funcție de raportul mg/kg..

Afectare a fertilității

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii timp de 64 zile și femelele timp de 14 zile înaintea împerecherii) în doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă de 10 mg recomandată la om pe baza raportului mg/m²). În alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile, în doză comparabilă cu doza la om bazată pe raportul mg/kg, s-a observat o scădere a hormonului foliculo-stimulant plasmatic și a testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și

celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure niveluri ale dozei zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (pentru șoareci, similară, și pentru șobolani de două ori* doza clinică de 10 mg recomandată pe baza raportului mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu pentru pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au arătat nici un efect din cauza medicamentului la nivelul genelor sau cromozomilor.

*Pentru o greutate a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Celuloză microcristalină (tip 200)

Celuloză microcristalină (tip 112)

Crospovidonă (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Alcool polivinilic

Macrogol 3350

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fer (E172) – *exceptând Roxampex 20 mg/10 mg/8 mg comprimate filmate*

Oxid roșu de fer (E172) – *numai în Roxampex 20 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate, Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate și Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate*

Oxid negru de fer (E172) – *numai în Roxampex 10 mg/5 mg/8 mg comprimate filmate și Roxampex 10 mg/5 mg/4 mg comprimate filmate*

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 30, 60, 90 și 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau deșeuri trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12656/2019/01-04

12657/2019/01-04

12658/2019/01-04

12659/2019/01-04

12660/2019/01-04

12661/2019/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019